Aus der Physiologisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel

Die unmittelbaren Reserven des Organismus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Walter Schalch

aus Schaffhausen

BASEL 1932

Druck von Benno Schwabe & Co.

Aus der Physiologisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel

Die unmittelbaren Reserven des Organismus

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Walter Schalch

aus Schaffhausen

BASEL 1932

Druck von Benno Schwabe & Co.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor *Spiro*
Tag der Promotion: 19. Dezember 1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 62. Jahrgang 1932, Nr. 4, Seite 86.

Untersuchungen über Veränderungen des Blutes nach einmaliger Blutentnahme bei Mensch und Tier liegen in sehr reichem Maße vor. (*Asher*, *Endres*, *Inagaki*, *Eppinger*, *Kauftheil-Kisch*, *Magnus*, *Morawitz*, *Nitzescu* und *Runceanu*, *Nonnenbruch*, *Veil.*)

Diese sämtlichen Arbeiten hatten sich als Ziel gesetzt, die Art und Weise der Reaktionen des Organismus auf den einmaligen Reiz, den Blutentzug, genauer zu studieren und zu erfassen. Sie haben sich begnügt, diesen für Pathologie und Klinik besonders wichtigen Reiz zu studieren, ohne die Frage nach den unmittelbaren Reserven des Organismus einer eingehenderen Untersuchung zu unterziehen.

Hier setzen nun die vorliegenden Untersuchungen ein und zur allgemeinen Orientierung möge kurz die Fragestellung erörtert werden, die der ganzen Arbeit zu Grunde liegt.

Es handelt sich darum, nach wiederholtem Blutentzug bei normalen Tieren die Werte des Hämoglobins, Eiweiß, Serum-Natrium, -Kalium, -Chlor, -Magnesium, -Kalzium und -Phosphor zu verfolgen und daraus Schlüsse auf die unmittelbaren zur Verfügung stehenden Reserven des Organismus zu ziehen oder m. a. W. zu untersuchen, wie weitgehend der Organismus bei starker, fortgesetzter Blutentnahme das Defizit an Hämoglobin, Eiweiß, Serum-Na, -Cl, -Ca, -Mg und -P im Gefäßsystem wieder gutmachen kann. Dieselben Untersuchungen wurden ergänzt durch gleichartige Experimente an schilddrüsenlosen Tieren, da ja gerade der Schilddrüse, wie wir seit *H. Eppinger*'s Untersuchungen wissen, im Wasser- und Mineralhaushalt eine besondere Bedeutung zukommt.

Entsprechend der Fragestellung wurde also in den vorliegenden Versuchen den Tieren nicht nur einmal Blut entnommen, sondern mehrere Male in bestimmten gleichen Zeitintervallen bis zum Exitus. Der Organismus wurde durch diese Anordnung sozusagen gezwungen, seine Reserven zu verwenden und dies in maximaler Weise. Gleichzeitig wurde aber jedesmal die verlorene Blutmenge durch isotonische Traubenzuckerlösung ersetzt.

Betrachten wir nun die Reaktionen des Organismus auf

Blutverlust ganz allgemein, so finden wir, daß Mittel und Wege zur möglichst weitgehenden, *funktionellen* Kompensation des verlorengegangenen Blutes sehr vielfach und in ihrer Art recht mannigfaltig sind. Im nachfolgenden soll nur die *chemische* Zusammensetzung des Blutes betrachtet werden, wobei wir uns wohl bewußt sind, daß diese quantitativen Veränderungen des Blutes allein auch nur einen Teil des gesamten Reaktionsmechanismus erfassen, der aber doch für sich auch Interesse verdient.

Ueber den Einfluß der *Schilddrüsenexstirpation* ist in den letzten Jahren viel gearbeitet worden. Angaben über Veränderungen der Formelemente und des Plasmas nach Thyreoidektomie liegen reichlich vor; freilich auch nicht immer in übereinstimmendem Sinne (*Asher* und *Furuya*, *Asher* und *Y. Abe*, *Inusuke*, *Masuno*, *Maxim* und *Vasiliu*, *Biedl*, *Klinke*, *Heubner*).

Bei der einen Hälfte unserer Versuchstiere (Kaninchen) wurde vor der Blutentnahme die Thyreoidea entfernt. In den Kurven geben uns daher die Anfangswerte Auskunft über die dadurch bedingten chemischen Veränderungen im Blut.

Kurz zusammenfassend, kann man etwa sagen, daß nach *Schilddrüsenexstirpation* folgende *chemische Veränderungen im Blut* zu finden sind: Der Refraktometerwert sinkt (anfängliche höhere Werte können auch durch die, wenn auch schwache entzündliche Reaktion des Operationsgebietes bedingt sein.) Der Hämoglobinwert sinkt. Ebenso die Zahl der Erythrozyten. Der ganze Stoffwechsel wird träge, die Gewebe zeigen nur noch einen verminderten Hunger nach Sauerstoff, daher liegt auch der Transport desselben darnieder. Die zirkulierende Blutmenge, die Geschwindigkeit des Blutstromes nehmen ab. Das Natrium allein für sich im Serum ist, mangels einer brauchbaren exakten quantitativen Bestimmungsmethode bisher nach Thyreoidektomie noch wenig beachtet worden. Nach den vorliegenden Angaben dürfte es annähernd konstant bleiben. Der Chlorwert im Serum sinkt nach Schilddrüsenexstirpation. Ein Teil desselben wird sicher gebunden an Natrium mit dem vermehrten Gewebswasser im Gewebe retiniert. Weshalb aber der Chlorspiegel im Serum tiefer bleibt, das ist durchaus nicht ohne weiteres klar. Das Kalium im Serum soll laut weniger Angaben nach Thyreoidektomie sinken (*Mozai Akiya*, *Maxim* und *Vasiliu*). Ausgedehntere diesbezügliche Untersuchungen liegen vorläufig nicht vor. Hier müssen also noch weitere Arbeiten Klarheit schaffen. Die Angaben über die Kalzium-Werte im Serum nach Thyreoidektomie sind sehr divergent. Ein Teil der Differenzen dürfte vor allem darauf beruhen, daß bei der Exstirpation der Schilddrüse auch die Nebenschilddrüsen mitentfernt oder doch mindestens geschädigt worden sind

(besonders bei den Versuchen an Hunden). Dadurch liegen natürlich auch keine klaren Versuchsanordnungen vor und die Resultate sind daher kaum mehr eindeutig. Vielleicht liegt ein Grund der Differenzen aber auch darin, daß bei den verschiedenen quantitativen Methoden immer nur ein unbestimmter Teil der verschiedenen Fraktionen des Gesamtkalziums erfaßt wurde. *Maxim* und *Vasiliu* fanden bei Hunden das Serum-Kalzium erhöht, *Leicher* das Serum-Kalzium bei Myxödem ebenfalls erhöht. — Ueber die Magnesium-Werte im Serum nach Thyreoidektomie ist kaum etwas bekannt. Der Serumspiegel dürfte nach den vorliegenden Arbeiten nicht wesentlich erhöht oder erniedrigt sein. Der Phosphor im Serum ist ebenfalls nur ungenügend quantitativ verfolgt worden im Verhalten nach Schilddrüsenentfernung. (*Landsberger* fand bei Myxödem den Serum-Phosphor deutlich vermindert.) Uebereinstimmend damit zeigen auch die hier vorliegenden Versuche an Kaninchen einen *herabgesetzten Phosphorspiegel* im Serum.

So viel über die Wirkung der Thyreoidektomie allein und zur Erklärung der Anfangswerte der Kurven.

Und nun zur Wirkung der Blutentnahme. Mit der letzteren wird im ersten Moment der Druck im Gefäßsystem sinken und diese Druckabnahme, diesen Reiz beantwortet der Organismus mit einer Erhöhung des Tonus, im besonderen der Kapillaren. Nach der Untersuchung von *Krogh* sind bei dieser Tonussteigerung vor allem die Kapillaren des Pfortadergebietes beteiligt. Das sich hier befindende Blut, diese Blutreserven, werden aus ihren Lagern mobilisiert und zur verminderten zirkulierenden Blutmenge geworfen. Dieses Spiel der tonischen Innervation stellt nur einen der vielen Verlaufsmechanismen dar, der aber inbezug auf das Hämoglobin doch überaus wichtig ist. Im weiteren führt der Blutentzug auch noch direkt zu Veränderungen des Endothels, der Gefäße und auch des Gewebes. Worin diese genauer bezeichnet bestehen, liegt allerdings noch im Unklaren. Der momentane Sauerstoffmangel, der veränderte Gefäßtonus werden nur einige wenige der vielen dabei mitwirkenden Faktoren sein. Von der ganzen nachfolgenden Verlaufskette und von den weiteren sekundären Veränderungen kennen wir dann erst wieder den Endeffekt: Es kommt zu einer Erhöhung der Permeabilität der Endothelien und zu einem Flüssigkeitsstrom vom Gewebe ins Gefäßsystem und damit zu einer Wiederauffüllung desselben. Dieser Flüssigkeitsstrom besteht zum wesentlichen Teil in einer „Salzlösung“ und enthält bei ausgedehnteren Blutverlusten (zufolge einer stärkeren Beschädigung der Endothelien) Eiweißkörper (*P. Morawitz*). Interessanterweise soll ferner dabei auch im Blute

eine Verminderung der Alkalireserve auftreten und symptomatisch sogar das Bild einer Azidose erzeugen können (tiefe Atmung etc.) (*Nitzesku* und *Runceanu, Klinke*). Wie sich im Blute die Werte für Hämoglobin, Eiweiß, Natrium, Chlor, Kalium, Kalzium, Magnesium und Phosphor nach starker Blutentnahme fortlaufend verhalten, dies sollen die vorliegenden Versuche zeigen. Zugleich damit soll auch der Unterschied der Reaktionsweise zwischen normalem und thyreoprivem Organismus dargelegt werden.

Die Versuchsanordnung: Als Versuchstiere wurden Kaninchen gewählt. Besonders deswegen, weil die topographisch-anatomische Anordnung der Thyreoidea und der Gld. Parathyreoideae derart ist, daß eine isolierte Exstirpation der Schilddrüse ohne Schädigung der Nebenschilddrüsen gut ermöglicht wird. Die Thyreoidektomie wurde unter möglichst aseptischen Kautelen in Aethernarkose ausgeführt.[1]) Die Zeit von der Schilddrüsenexstirpation bis zur Entblutung dauerte bei zwei Tieren drei Wochen, bei den übrigen acht Wochen. Innerhalb dieser Zeitspanne waren die entzündlichen Reaktionen des Wundgebietes sicher vollständig abgelaufen und damit auch allfällige Veränderungen im Serum. Die Fütterung blieb während der ganzen Versuchsdauer die gleiche. Das Gewicht der thyreopriven Tiere zeigte bei zweien eine Abnahme, ein weiteres Tier blieb gleich schwer und eines zeigte eine Erhöhung von 2344 g auf 2863 g (innerhalb 3 Wochen). Diese Zunahme dürfte am ehesten in einer Wasserretention bestanden haben, war also ein Oedem, obwohl im allgemeinen bei Tieren eigentliche Oedeme nicht zu beobachten sind.

Der Blutentzug erfolgte in Urethannarkose (1g pro kg Körpergewicht, subkutan). Es wurd eine Kanüle in eine Karotis eingeführt, aus der dann in Abständen von 60 Minuten die Entnahme von 15,0 ccm stattfand. Jeweils kurz darauffolgend wurde in eine oberflächlich präparierte Vene der Hinterpfoten wieder dieselbe Menge einer 5,1%igen Glukoselösung (schwach hypertonisch), auf 40° Celsius erwärmt, injiziert. Durch diese Maßnahme wurde besonders das Leerlaufen des Herzens mehr oder weniger verhindert und ein allzu rasches Versagen desselben verzögert. Ferner beschleunigte diese schwach hypertonische Lösung die Uebertrittsgeschwindigkeit vom Gewebswasser ins Gefäßsystem, soweit man sich dieses Durchwandern durch Konzentrationsdifferenz bewerkstelligt vorstellen darf.

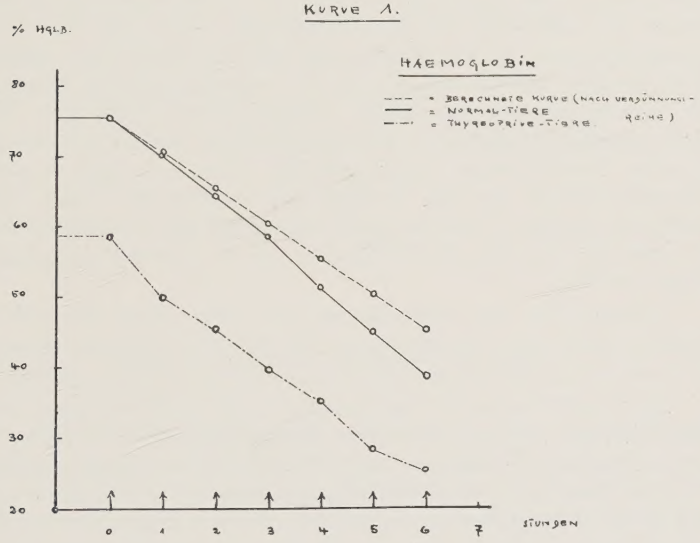
In den beiliegenden Kurven stellen die jeweiligen Einzelwerte das arithmetische Mittel dar und zwar bei den Normaltieren aus drei Werten und bei den thyreopriven Tieren aus vier Werten berechnet.

Das Hämoglobin.
(Siehe Kurve 1.)

Die Werte der beiden Versuchsreihen verlaufen fast linear. Eine Tatsache, die etwas verwundert, wenn man sich vor Augen hält, wie komplex die ganzen hämodynamischen Verhältnisse

[1]) Bei der unzureichenden Einrichtung unserer Anstalt wurden Thyreoidektomie und Blutentnahmen im pharmakologischen Laboratorium der Chemischen Fabrik, vorm. Sandoz vorgenommen. Für den Beistand und die Ueberlassung des Laboratoriums sei hier Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Rothlin, Basel, noch besonders gedankt.

sind. Es wäre möglich, daß der Zuschuß von Reserven sehr gleichmäßig erfolgte, derart, daß nach jeder Blutentnahme immer wieder ein gleicher aliquoter Teil der Reserven mobilisiert würde, daß sich also zwischen funktionierendem Kreislaufgebiet und Reserve-Gebiet immer wieder ein Gleichgewicht herstellte. In diesem Falle könnte die Kurve des Hämoglobins eine Gerade darstellen. — Daß diese vorgebrachte Annahme aber im wesentlichen nicht allgemein berechtigt ist, werden die weiteren Auseinandersetzungen dartun.



Die Erklärungsmöglichkeit ist die folgende: Die Reserven werden schon nach dem ersten Blutentzug in maximaler Weise aus den Depots mobilisiert und zur zirkulierenden Blutmenge getrieben. Der Organismus wird nach Verlust von ca. $^1/_{13}$ seiner totalen Blutmenge sicher diesen Verlust möglichst weit zu kompensieren suchen und wird eben, da er offenbar sowieso nur über wenig Reserven verfügt, diese maximal aufbieten. Nach erfolgtem Verbrauch wird nun im weiteren Verlaufe des Blutentzuges die Abnahme des Hämoglobins ungefähr dem Konzentrationsgefälle einer einfachen Verdünnung erfolgen, d. h. der Abstieg der Kurve erfolgt auch in diesem Falle linear. Dabei müssen wir allerdings voraussetzen, daß die zirkulierende Blutmenge während der Versuchszeit annähernd konstant bleibt. Eine Annahme, die wir im vorliegenden Falle machen dürfen, zumal das Natrium keine Ver-

änderungen zeigt. Berechnen wir aus dem Durchschnittsgewicht von 2591 g die Totalblutmenge auf $^1/_{13}$, 12 des Gewichts (= 186,3 ccm) und nehmen wir mit *G. Fritsch* für 100 ccm Kaninchenblut den Wert für Hämoglobin = 11,9 g an, so lassen sich anhand der ersten Hämoglobinprozentzahl bei einer Blutentnahme von je 15 ccm alle folgenden Hämoglobinprozentzahlen ungefähr berechnen. Wir erhalten so eine einfache Verdünnungsreihe. Nun liegen in der Tat diese berechneten und die gefundenen Werte bis zur vierten Blutentnahme sehr nahe beieinander, von da an bleiben die gefundenen Werte unter der einfachen Verdünnungslinie. Daraus können wir schließen, daß der Organismus sicher nur sehr wenig Hämoglobinreserven zur Verfügung hat und daß diese anfangs gleich maximal mobilisiert worden sind, sonst könnte die Abnahme des Gesamthämoglobins nicht beinahe einer einfachen Verdünnungsreihe entsprechen. Es zeigt sich also, daß *die bei hämatologischen Veränderungen meist gemachte Annahme, daß aus dem Hämoglobingehalt auf die Verdünnung geschlossen werden darf, richtig ist, solange es sich um nicht allzu große Blutentnahmen handelt und erst bei sehr großem Entzug ein in Betracht kommender Fehler statthat.*

Ferner steht der Anfangswert der Tiere ohne Schilddrüse deutlich tiefer, eine Erscheinung, die mit den Angaben anderer Autoren übereinstimmt und über die ja schon berichtet worden ist.

Als weitere Tatsache folgt nun aber noch, daß die *thyreopriven* Tiere bis zum Tode einen *tieferen Hämoglobinwert* aufweisen, als die Normaltiere. Vielleicht liegt hier eine Art Anpassung vor. Der Organismus ohne Schilddrüse zeigt einen trägen Stoffwechsel. Er kommt daher mit weniger Sauerstoff und weniger Hämoglobin aus und wird bei Blutentzug durch diese Anpassung das verminderte Sauerstoffangebot eben länger aushalten können.

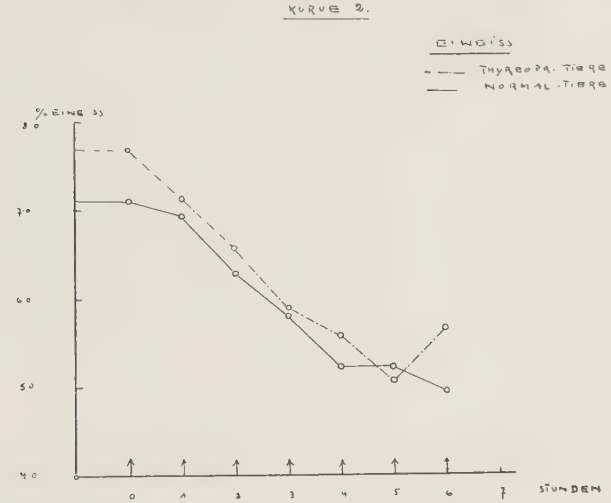
Vergleichen wir: Bei normalen Tieren erfolgte der Tod bei 51,5% des ursprünglichen Hämoglobinwertes, bei der thyreopriven Reihe erst bei 44,0% des Anfangswertes.

Der Eiweißgehalt.

(Siehe Kurve 2.)

Die Bestimmung erfolgte mit dem Refraktometer (Umrechnung der Werte auf Eiweiß anhand der Tabelle von *Reiß*). Bei beiden Versuchsreihen sinken die Werte ungefähr parallel. Aus dem Fallen der Kurven läßt sich soviel sagen, daß der Organismus innerhalb dieser Zeit *den Verlust an Eiweiß* im Gefäßsystem *nur schwach ausgleichen* kann. Die Zeitspanne, innerhalb deren die Eiweißkörper in ausgiebigem Maße mobilisiert werden

sollten, ist offenbar zu kurz, als daß der Organismus ihre Beschaffung ausreichend zustande brächte. In diesem Falle hat er daher nur wenig unmittelbare Reserven zur Verfügung, die er einsetzen könnte. Das hängt vielleicht auch damit zusammen, daß der Eiweißstoffwechsel infolge des komplizierteren Baues



der Eiweißstoffe und speziell der spezifischen Serum-Eiweiße nicht so leicht vor sich geht und daher eine gewisse Starre zeigt. Es handelt sich bei den Serum-Eiweißkörpern um Stoffe, die nicht als solche irgendwo in Depots liegen, sondern die an irgend einer Stelle, z. B. in der Leber oder im Knochenmark bereitet werden.

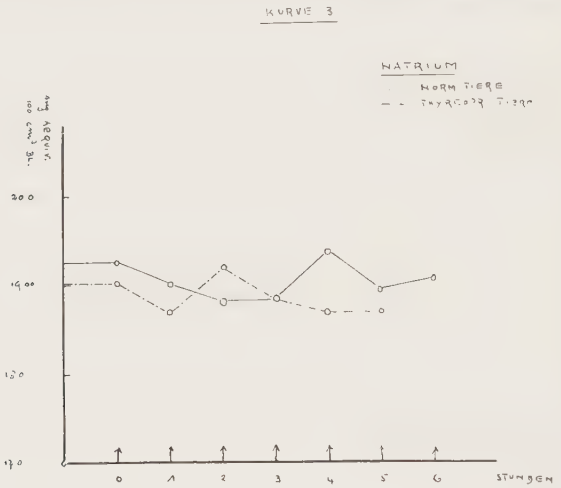
Das Natrium.
(Siehe Kurve 3.)

Methodisches: Die Werte wurden nach Angaben von Frau Dr. *C. Moser-Egg* (in unserer Anstalt) bestimmt. Die Methode ist von *H. Hirsch* (am gleichen Institute) veröffentlicht worden unter genauer Angabe der Fehlergrenzen. Das Prinzip dieser Bestimmungsmethode ist folgendes: Natrium wird in essigsaurer Lösung als Natrium-Magnesium-Uranylazetat ($Na\ (CH_3COO)\ Mg\ (CH_3COO)_2 \cdot {}_3UO\ (CH_3COO)_2$) gefällt. Der Uranylniederschlag wird wieder gelöst und mit einer Phosphorlösung von bekanntem Gehalt das Uranyl gefällt. Der überschüssige Phosphor wird kolorimetrisch bestimmt. Alle weiteren Angaben bei *Hirsch*.

Normale und thyreoprive Tiere zeigen einen auffällig konstanten Serum-Natrium-Spiegel.

Die Bedeutung des Natrium im Stoffwechsel liegt bekanntlich vor allem darin, daß es bei der Regulation der osmotischen

Verhältnisse überwiegend und bestimmend einwirkt. Diese Wirkung entfaltet es meist in Verbindung mit dem Chlor-Ion; letzteres geht meistens mit dem Natrium, aber nicht immer. Diese Ansicht hat neuerdings eine Stütze erfahren durch die experimentellen Studien, die *Hirsch* veröffentlicht hat. In seinen Versuchen zeigte sich sehr scharf, daß Natrium und Chlor in ihren Bewegungen im Organismus durchaus nicht immer parallel verlaufen, sondern sogar oft entgegengesetzt. In Uebereinstimmung damit zeigte sich bei den eigenen Versuchen ebenfalls, wie die beiden Ionen sich getrennt verhalten können. Eine Bestimmung



des Chlorids als solches wird immer nur ungenügenden Einblick in die Verhältnisse beim Natrium geben.

Entsprechend seinen physikalischen Eigenschaften zeigt das Natrium in seinen Verschiebungen eine größere Beweglichkeit gegenüber anderen Ionen. Es ist daher sehr leicht und ausgiebig mobilisierbar und wird daher vom Organismus zur Regulation gestörter osmotischer Gleichgewichte zuerst und allermeist verwendet. Daß dabei das Chlor immer mitgehen sollte, ist offenbar nur bedingt gültig.

In den eigenen Versuchen gelingt es, dem Organismus den *Serum-Natrium-Spiegel annähernd gleich hoch* zu erhalten, *während das Chlor deutlich sinkt.* Wohl wird mit dem Flüssigkeitsstrome vom Gewebe ins Gefäßsystem mit dem Wasser auch Kochsalz mitgehen, aber daß dabei das Chlor nachhinkt, zeigt sofort der Vergleich der Kurven der Natrium- und Chlor-Werte.

Für die Verhältnisse des Natriums dürfen wir als weiteres Postulat aufstellen, daß es neben seiner raschen Mobilisierbarkeit auch in ausgiebiger Menge vorhanden sein muß, um die durch die Blutentnahme bedingten Verluste zu decken. Wären nur geringe Reserven vorhanden, so müßte in unserer Versuchsanordnung der Serum-Natrium-Spiegel unbedingt sinken.

Der annähernd gleich hoch verlaufende Natrium-Spiegel läßt sich also nur unter Annahme recht beträchtlicher Reserven erklären. Wo wir uns diese Reserven vorzustellen haben, dafür haben wir einen ganz bestimmten Hinweis in der Tatsache, daß die Eiweiße entsprechend *ihrem isoelektrischen Punkt in den Geweben in erheblichem Grade als Anionen*, also wohl größtenteils *an Alkali gebunden* vorkommen.

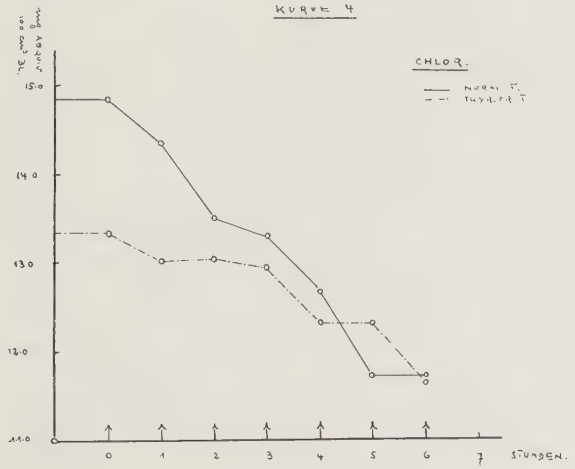
Aus dem nicht sehr differenten Verlauf der Kurve der thyreopriven Tiere mit dem der Normaltiere können wir weiter sagen, daß die Schilddrüse auf den Natrium-Stoffwechsel keinen eindeutigen Einfluß ausübt und daß deren Einwirkung auf den Wasserhaushalt offenbar nicht am Natrium ihren Angriffspunkt hat.

Das Chlor.

(Siehe Kurve 4.)

Methodisches: Die Bestimmungen erfolgten am enteiweißten Serum nach der Methode von *Votoček* (vergl. *Keller* und *Mai*).

Grundsätzlich läßt sich aus dem Verlauf der Chlor-Werte vor allem einmal dies festhalten, daß das Chlor, wie schon erwähnt, nicht parallel dem Natrium verläuft. Die Werte des letzteren schwanken nur wenig, während das Chlor einen deutlichen Abfall aufweist.



Im Vordergrunde steht dabei die Frage der Reserven und der Mobilisierbarkeit desselben. Nach den Angaben von *Wengraf* und *Leva* dürfen wir annehmen, daß die eigentlichen Chlor-Depots in der Haut und im Unterhautzellgewebe sich befinden. Experimentell hat sich zeigen lassen, daß nach intravenöser NaCl-Injektion diese Depots bis zu 40% der Chlor-Zufuhr in sich aufnehmen können. Ueber die Geschwindigkeit dieses Aufnahmevorganges sind dagegen leider keine genaueren Daten bekannt. Das Chlor wird in diesen Gewebspartien besonders leicht verankert, aber wie, das läßt sich vorläufig nicht entscheiden. *Klinke* denkt, gestützt auf Versuche von *Katsu*, an eine unionisierte Apposition von Chlor an Aminosäuren. Mehr als eine Vermutung ist dies nicht. Die Größe dieser Depots läßt sich vorläufig nur schlecht schätzen, aber im ganzen dürfen wir doch annehmen, daß diese Reserven nicht sehr groß sind und sehr bald eine Verarmung an Chlor eintreten kann. Dies erklärt, daß Chlorverluste zu schweren Erscheinungen führen können, wie das neuerdings von *L. Blum* und seinen Schülern zuerst nachgewiesen und dann vielfach bestätigt worden ist. (Chloropénie.) Hier lassen sich auch die experimentellen und klinischen Angaben über Ileus einreihen (*Brandberg*, *Paget*, *Prati*, *Hayden* und *Orr*). Die leichte Verarmung an Chlor dürfte sich wohl auch daraus erklären, daß das Chlor bei der Reaktion der Gewebe in Konkurrenz tritt mit den Eiweißstoffen, da diese bei dem p_H-Gewebe auch als Anionen funktionieren (s. o.).

Alle diese Daten weisen darauf hin, daß Chlorverluste mangels größerer Reserven doch sehr bald zu schweren Folgen führen müssen. Eine weitere Bestätigung dessen geben nicht nur die eigenen Versuche, sondern auch zahlreiche Erfahrungen der Pathologie, z. B. bei Ileus!

Die Frage der Mobilisierbarkeit der Depots und der Geschwindigkeit der Bewegungen des Chlors im Stoffwechsel dürfte in den eigenen Versuchen im weiteren ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen.

Bei Entzug von Kochsalz und bei Belastung des Stoffwechsels mit demselben hat sich gezeigt, daß die Gewebsregulation des Chlors relativ langsam erfolgt und in klinischen Versuchen zeigte sich meist bis zur Einstellung eines neuen Gleichgewichtes ein Intervall von 1—1½ Tagen. Eine weitere Tatsache, die ebenfalls für eine langsame Gewebsregulation spricht, ist die, daß während der Magensaftsekretion der Chlorwert im Serum stets sinkt. Die Totalchlormenge im Serum reicht nicht aus zur Deckung des Bedarfes im Magen und die Gewebe können in der kurzen Zeit die entsprechende Chlormenge nicht nachliefern. Wohl steigt nach Eintritt der Magenentleerung der Serum-Chlor-Wert wieder an, aber eben bedingt durch die Rückresorption vom Darme.

Als komplizierender Faktor dürfte bei meinen Versuchen noch der injizierte Zucker eine gewisse Rolle spielen. Bei der Regelung des osmotischen Druckes stellen Harnstoff und Zucker bis zu einem gewissen Grade Antagonisten des Kochsalzes dar. *L. Blum* und *Meyer-Bisch* haben namentlich anhand klinischer Befunde auf diesen Antagonismus hingewiesen. Dabei steht vorläufig noch offen, wie weitgehend letzterer eine Rolle spielen könnte. Daß die in den eigenen Versuchen injizierte Glukose in dieser Beziehung ebenfalls auf eine Serum-Chlor-Verminderung hinwirken könnte, ist nicht ganz von der Hand zu weisen, aber im Vergleich zum Chlor-Verlust durch die Blutentnahme dürfte dieser Faktor sicher eine verhältnismäßig nur geringe Rolle spielen. Es läßt sich tatsächlich kaum annehmen, daß dieser Antagonismus so stark ausgeprägt ist, daß dadurch im Serum das Chlor auf 79 resp. 87% seines ursprünglichen Wertes sinken würde. Hierauf wird an neuen Versuchen in kurzem von anderer Seite genauer eingegangen werden.

Nach allen diesen Tatsachen läßt sich jedenfalls schließen, daß der Organismus über verhältnismäßig nur geringe Reserven an Chlor verfügt und daß dieselben außerdem nur langsam mobilisiert werden können. Uebereinstimmend damit und zugleich bestätigend zeigen in den eigenen Versuchen die Serum-Chlor-Werte eine kontinuierliche Abnahme, wie sie sich eben durch die nur geringen Reserven erklären läßt.

Was den Unterschied zwischen normalen und thyreopriven Tieren angeht, so ist daran folgendes auffällig. Die Tiere ohne Schilddrüse zeigen einen tieferen Chlorspiegel, als die Kontrollen. Diese Tatsache stimmt überein mit den Befunden *Eppinger*'s, der der Schilddrüse eine NaCl mobilisierende Wirkung einreiht. Dadurch steigt sekundär der Kochsalzgehalt im Blute und auch die Größe der Ausscheidung durch die Nieren. Ist die Schilddrüse entfernt, so dürfen wir das Umgekehrte erwarten, das Kochsalz oder besser gesagt das Chlor wird im Gewebe retiniert und dessen Spiegel im Serum vermindert.

Ferner ist bemerkenswert, daß im Verlaufe der Versuche das Chlor der Tiere ohne Schilddrüse trotz verminderter Regulationsfähigkeit der Gewebe prozentual nicht so stark oder stärker fällt als bei Normaltieren. Was für ein weiterer Regulationsmechanismus hierbei eine Rolle spielt, ist nicht zu entscheiden.

Das Kalium.

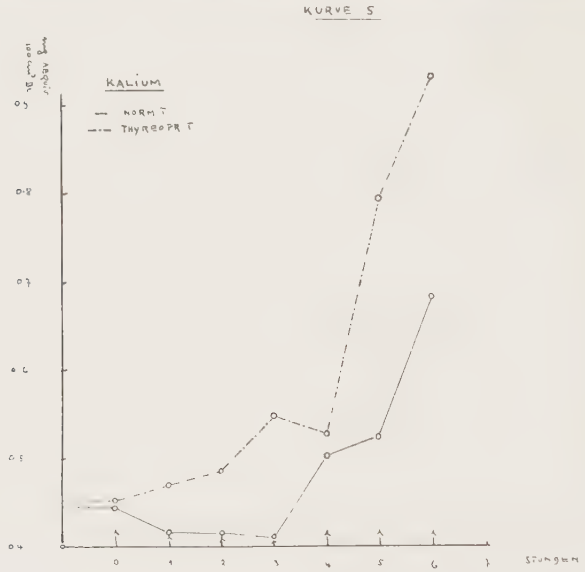
(Siehe Kurve 5)

Methodisches: Bestimmung im Serum nach *Kramer* und *Tisdall.*

Kalium als Bestandteil der Zellen spielt in den Gewebs*flüssigkeiten* nicht die bedeutende Rolle wie Natrium. Es kann

auch nicht im Bedarfsfalle für letzteres eintreten. Bei der Osmoregulation ist seine Bedeutung sehr gering, denn erstens ist die Verankerung im Gewebe viel zu fest und im weiteren wirkt es schon in geringer Konzentration (ca. 60 mg%) toxisch.

In den eigenen Versuchen wird daher zum voraus eine schlechte Kompensation zu erwarten sein, die allerdings im Momente für den Organismus nicht sehr von Bedeutung ist. Als Thesaurierungsquelle dürfen wir, nach Gewebsuntersuchungen zu schließen, am ehesten Muskeln und Haut ansehen, die einen verhältnismäßig



hohen Gehalt aufweisen. Ueber den Umfang dieser Reserven sind wir sehr ungenau im Bilde.

Nach Fütterung absolut kaliumfreier Nahrung zeigen sich bei Ratten erst nach einigen Wochen schwere Symptome. Diese Versuche beweisen, daß die Depots des Kalium nicht gering sind.

In den eigenen Versuchen zeigen die Serum-Werte anfangs keine starken Schwankungen und gegen Ende sogar einen steilen Anstieg. Dieses Verhalten läßt sich vielleicht nicht nur als Wirkung einer Kompensation aus Reserven, sondern auch als anders bedingte Tatsache ansehen. Die Blutentnahme führt zu einer Zellschädigung, sowohl der Erythrozyten, als auch von Gewebszellen, die dadurch ihr Kalium freigeben und so sekundär den Serumgehalt zum Ansteigen bringen. Eine Hauptquelle in dieser

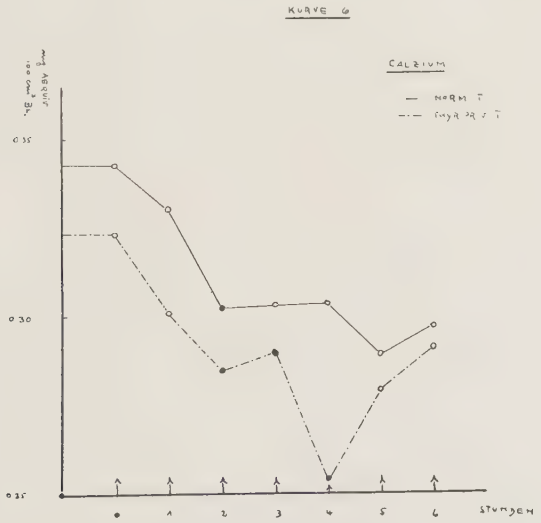
Beziehung dürften vor allem nach *P. Spiro* die Erythrozyten darstellen und im vorliegenden Falle können wir als weiteren Bezugsort auch Gewebselemente ansehen (Muskelzellen).

Die Werte der thyreopriven und normalen Tiere gehen annähernd parallel, außer daß die ersteren gegen Ende bedeutend höher steigen. Dies ist vielleicht dafür der Ausdruck, daß die roten Blutkörperchen der Tiere ohne Schilddrüse eine gewisse Minderwertigkeit aufweisen und daher früher und in stärkerem Maße ihr Kalium freigeben. Experimentell ist auch nachgewiesen, daß Thyreoidektomie die Erythrozyten in der Zahl und auch im Einzelhämoglobingehalt herabsetzt (*Asher* und *Furuya*, *M. Dubois*, *A. Mansfeld*).

Das Kalzium.

(Siehe Kurve 6.)

Methodisches: Bestimmung im Serum nach *Kramer* und *Tisdall*. *De Waard* hat in Ergänzung dieser Methode nachgewiesen, daß beim Fällen mit Oxalat zuerst die primären Kalziumionen ausfallen und daß das übrige Kalzium nachfolgend ionisiert und ausgefällt wird. In dieser Weise wird also stets das gesamte Serum-Kalzium erfaßt.



Als Depotstelle des Kalziums dürfen wir vor allem das Skelett ansehen. Ueber die Form, in welcher es dort angelagert ist, sind vorläufig die Ansichten sehr verschieden; auf jeden Fall handelt es sich um ein schwerlösliches komplexes, vermutlich basisches Salz. Aus den Reserven kann der erwachsene Organismus

im Bedarfsfalle und wenn er genügend Zeit zur Verfügung hat, für den Kreislauf die nötige Menge mobilisieren.

Untersuchungen bei Hunden und auch bei Menschen mit Gallenfisteln haben gezeigt, daß bei stark herabgesetzter Resorption vom Darm her diese Reserven mobilisiert werden, um den Kalkspiegel im Serum auf gleicher Höhe zu erhalten. Als Resultante dieses Abtransportes aus den Knochen zeigt sich dann das Auftreten einer Osteoporose. Dies deutet darauf hin, daß der Organismus sehr zäh den Serum-Kalk-Wert, offenbar in Anbetracht seiner großen Bedeutung, reguliert.

Wie lange allerdings dieser Zuschuß ins Blut ausreichen kann, läßt sich nicht bestimmen. Immerhin dürfen wir die Reserven für nicht unbeträchtlich schätzen, denn die Zeit bis zum Auftreten eigentlicher, durch Kalziummangel bedingter Symptome dauerte in den erwähnten Untersuchungen einige Wochen.

Daß in den eigenen Versuchen ein Fallen der Serum-Kalzium-Werte eintritt, dafür müssen wir vor allem folgendes berücksichtigen: Wäre die Geschwindigkeit, mit der Ersatz geschafft werden sollte, eine nicht allzu große, so könnte der Organismus mit seinen Reserven einen Ausgleich vollziehen. Da aber in der Versuchsanlage *sehr schnell* Kalzium mobilisiert werden sollte und unmittelbare Reserven offenbar nicht vorhanden sind, so sinken die Kalzium-Werte. Aus dem Fallen der letzteren können wir schließen, daß kaum größere, *unmittelbare* Kalzium-Depots vorhanden sind und daß diese eigentlichen Reserven nicht sehr schnell mobilisiert werden können.

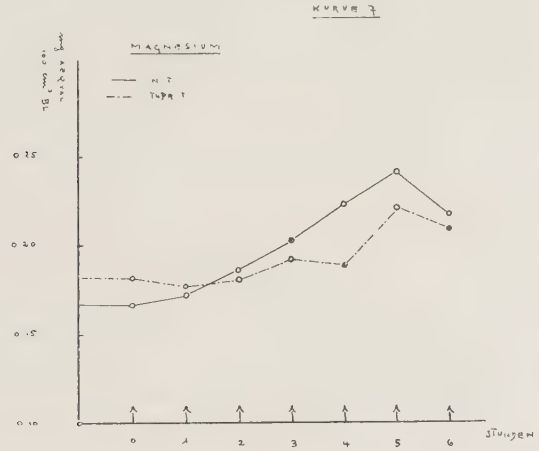
Der Anstieg kurz vor dem Tode dürfte durch Schädigung irgendwelcher Zellen und Freiwerden des Kalziums hervorgerufen sein. Daß dieses Kalzium aus nekrobiotischem Gewebe stammen könnte, daran ist am ehesten zu denken. Diese Zellen werden durch den fortgesetzten Blutentzug schließlich so weit geschädigt, daß ein irreparabler Zustand erreicht wird, d. h. daß die intrazellulären Stoffwechselvorgänge nicht mehr in ihre frühere Lage zurückpendeln können. Es entsteht ein pathologisch gerichteter Stoffwechsel, der endgültig zum Tode führt. Jetzt gibt die Zelle ihr Kalzium frei, welches wir nun in unserer Anordnung im Serum vermehrt finden. Welche Zellen hierbei am weitesten betroffen sind, läßt sich nach der eigenen Versuchsanordnung nicht bestimmen.

Die Kurven der normalen und thyreopriven Reihe verlaufen annähernd gleich, nur daß die schilddrüsenlosen Tiere tiefere Werte zeigen. Der Ausgangswert der Tiere ohne Schilddrüse dürfte erneut zeigen, daß nach Entfernung der Gld. Thyreoideae allein, unter besonderer Vorsicht auf Nebenschilddrüsen (!) das Serum-Kalzium sinkt.

Das Magnesium.
(Siehe Kurve 7.)

Methodisches: Bestimmung im Serum nach *Kramer* und *Tisdall.*

Ueber Reserven des Magnesiums ist nichts Sicheres bekannt. Im allgemeinen wird angenommen, daß es im Stoffwechsel meist mit dem Kalzium wandert. Freilich sind die Magnesium-Reserven im Skelettsystem im Vergleich zu denen des Kalziums sehr gering. Diese Speicher zeigen eine für Magnesium charakteristische Eigenschaft: Sie werden stets nur sehr langsam angelagert und ebenso langsam wieder abgebaut. Die Gewebsregulation erfolgt nach alledem ausgesprochen langsam, wie besonders deutlich Belastungsversuche gezeigt haben. Unter diesem Hinweis läßt sich



bei den eigenen Versuchen mit ihrem raschem Ablauf an und für sich eine ungenügende Kompensation erwarten, die aber, wie aus den Kurven ersichtlich, sich nun doch als ausreichend erwies.

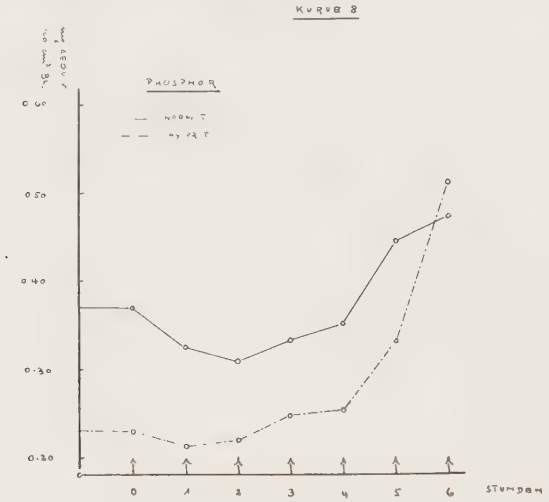
Interessanterweise zeigt sich in den eigenen Versuchen der beiden ein sehr tiefgreifender Antagonismus zum Kalzium, indem beide im Serum so ziemlich einen entgegengesetzten Verlauf aufweisen. Das antagonistische Verhalten der beiden dürfte im wesentlichen den eigenartigen Verlauf der Magnesium-Werte bedingen, ohne über den näheren Mechanismus Aufschluß zu geben. Dazu sind die sicheren Kenntnisse über den Haushalt des Magnesiums zu spärlich.

Ein beträchtlicher Unterschied zwischen normalen und thyreopriven Tieren läßt sich nicht konstatieren. Die Schilddrüse zeigt offenbar auf den Magnesiumstoffwechsel nur geringen

und sekundären Einfluß. Die Möglichkeit, daß sie dabei über das Kalzium als Angriffspunkt auf das Magnesium wirken könnte, ist allerdings in Betracht zu ziehen.

Der Phosphor.
(Siehe Kurve 8.)

Methodisches: Bestimmung nach *Bell* und *Doisy*. Sämtliche Phosphorwerte sind gegenüber den Zahlen im menschlichen Serum sehr hoch. Ein Fehler in der Bestimmungsmethode wurde durch mehrere Kontrollanalysen ausgeschlossen. Die Phosphorwerte im Serum erwachsener Kaninchen sind offenbar sehr hoch und stimmen sehr gut mit den Angaben von *Heubner* und *Lehmann* überein.



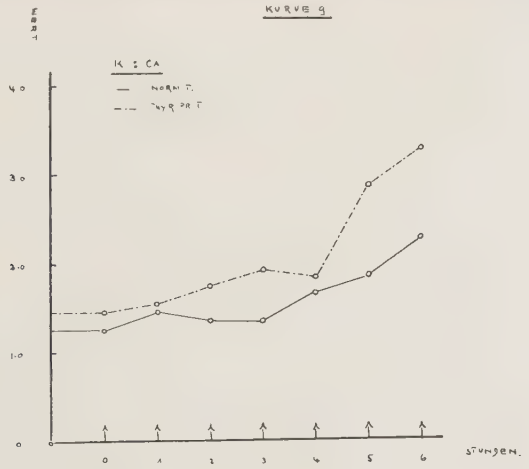
Die Frage nach Reserven läßt sich dahin beantworten, daß der Hauptanteil in den Knochen in Verbindung mit Kalzium deponiert ist und daß diese Depots bei phosphatarmer Ernährung sehr lange ausreichen können. Aus diesen Reserven erhält der Serumspiegel seinen Zuschuß. Dabei zeigt diese Regulation eine außerordentliche Beweglichkeit, indem die Serumwerte durch anscheinend sehr viele exogene, namentlich aber endogene Faktoren (Phosphatasen) schnell beeinflußt werden können. Als innerer Faktor sei vor allem auch die Reaktionslage des Blutes erwähnt und damit der Zusammenhang mit der CO_2-Konzentration im letzteren. Von dieser Auffassung einer schnell beweglichen Reserve ausgehend, läßt sich in den einen Versuchen die P-Kurve am ehesten verstehen: Der Verlauf deutet auf eine außerordentlich gute und rasche Reserve und bestätigt damit von neuem die

erwähnten Verhältnisse des Phosphorstoffwechsels, wie sie von anderer Seite her bekannt sind. Allerdings darf dabei der Schlußanstieg wohl nicht im Sinne einer Ueberkompensation angesehen werden, sondern ist wohl viel eher durch eine ähnliche Kausalkette bedingt, wie dies für das Kalium angenommen worden ist. Auch hier dürfte am ehesten wieder die Schädigung der Erythrozyten ihre Bedeutung haben. Bekanntlich zeigen die der Kaninchen gegenüber osmotischen Schwankungen eine noch größere Empfindlichkeit als diejenigen des Menschen. Ihr relativ großer Phosphorgehalt (nach *Kay* um 70—80 mg%) ist im vorliegenden Falle durchaus imstande, die Serumphosphor-Werte präterminal so zum Steigen zu bringen, wie die Kurve zeigt. Uebrigens ist dieses Anwachsen der Phosphor-Werte unter tödlichem Blutverlust auch von *Nitzescu* und *Runceanu* beobachtet worden.

Inbezug auf Normaltiere und auf diejenigen ohne Schilddrüse bestätigt der *tiefere durchschnittliche Wert* der letzteren die Befunde beim menschlichen Myxödem. Dabei ist natürlich der Serum-Wert erst sekundär der Ausdruck einer Einwirkung auf die Gewebe, denn das Schilddrüsenhormon hat sicherlich seinen Angriffspunkt ausschließlich an den Zellen in den Geweben.

Faktor Kalium: Kalzium.
(Siehe Kurve 9.)

Der Organismus hängt mit einer gewissen Zähigkeit an der Konstanz dieses Faktors. Jede stärkere Verschiebung dieses Wertes (auf den Anfangswert bezogen) in den Zellen und auch im Serum bedeutet einen gewissen pathologischen Zustand und zwar



wird dabei, sehr grob genommen, dieser Faktor ein Maß für den Grad dieser veränderten Verhältnisse geben. In der Tat zeigen die eigenen Kurven ein allmähliches Ansteigen bis zum Tode und erreichen hier den vom Anfangswert am weitesten entfernten Wert. Daß die Werte der thyreopriven Reihe höher gehen, als die der Normaltiere, ist der Ausdruck dafür, daß der Organismus schon durch die Wegnahme der Schilddrüse in pathologische Verhältnisse hineingezwungen worden ist und daß er dann bei einer weiteren zweiten Schädigung daher noch schlechter kompensieren wird. Mehr läßt sich kaum anhand der Kurven sagen, denn wir müssen uns die Serumwerte als Resultanten nicht nur der Veränderungen im Blute selbst, sondern vor allem auch derjenigen im Gewebe vorstellen.

Zusammenfassung.

Nach Thyreoidektomie sinkt der Hämoglobingehalt. Bei Entblutung gehen thyreoprive Tiere erst bei tieferem Hämoglobingehalt zugrunde als Normaltiere.

Die Kaninchen verfügen kaum über eine Hämoglobinreserve.

Ihr Organismus verfügt aber über eine gute unmittelbare Reserve an Natrium, ohne Rücksicht auf die Schilddrüse. Trotz starker Blutentnahme bleibt im Serum der Natriumwert konstant.

Der Organismus hat nur wenig unmittelbare Reserven an Chlor bei fortgesetzter Blutentnahme. Thyreoidektomie bewirkt bei Kaninchen eine deutliche Senkung des Serum-Chlor-Spiegels.

Natrium und Chlor gehen bei Blutentnahme durchaus nicht parallel (*Hirsch*).

Bei Blutentzug zeigt das Serum-Kalium einen starken präterminalen Anstieg, bedingt durch Schädigung der Erythrozyten. Dabei tritt bei thyreopriven Tieren die Auflösung der roten Blutkörperchen eher und stärker ein, als bei Normaltieren.

Unter Blutentnahme zeigen die Serum-Kalzium-Werte bei thyreopriven und normalen Tieren ungefähr parallelen Abfall.

Unter fortgesetztem Blutentzug zeigen Kalzium und Magnesium im Serum einen ausgesprochenen antagonistischen Verlauf: ersteres sinkt, während letzteres ansteigt.

Bei Blutentzug verfügt der Organismus, unabhängig von der Schilddrüse, über eine gute Reserve an Phosphor. Dabei steigt unter tödlichem Blutverlust der Serum-Phosphorgehalt präterminal stark an.

Unter starkem Blutverlust verschiebt sich der Faktor Serum-Kalium: Serum-Kalzium bei thyreopriven Tieren stärker als bei

Normaltieren. Dabei erfolgt beidemal die Verschiebung zugunsten des Kaliums.

Literatur.

Asher und *Abe:* Bioch. Z., 1925, 157, 103. — *Asher* und *Furuya:* Bioch. Z., 1924, 147, 410; Bioch. Z., 1924, 147, 390. — *Biedl:* Innere Sekretion, Berlin und Wien 1925. — *L. Blum:* Ann. de physiol., 1928, 4, 660. — *M. Dubois:* Bioch. Z., 1917, 82, 141. — *Endres:* Z. exp. Med., 1926, 48, 694; 1926, 48, 141. — *H. Eppinger:* Zur Pathogenese und Therapie des menschlichen Oedems, Berlin 1917. — *Fritsch:* Arch. Physiol., 1920, 181, 78. — *Hayden* und *Orr:* J. of exp. Med., 1923, 37, 365, 38, 55; 1929, 49, 955. — *W. Heubner:* Handbuch der normalen und path. Physiologie, 1931, 16/2. Der Mineralbestand des Körpers. — *H. Hirsch:* Arch. exp. Path. u. Pharm., 1931, 160, 220. — *Inagaki:* Z. f. Biol., neue Folge, 31, der ganzen Reihe 49. — *Inusuke, Masuno:* Bioch. Z., 1924, 152, 302. — *Kauftheil* und *Kisch:* Kl. W., 1927, 1797. — *Katsu, Y.:* Il. of Biophysic, 1927, 2, 51. — *Kay:* Brit. Il. of exp. Pathol., 1926, 7, 177; Bioch. J., 1925, 19, 432. — *A. Keller* und *H. Mai:* Schweiz. med. Wschr., 1930, S. 487, 506. — *K. Klinke:* Einzeldarstellungen aus dem gesamten Gebiet der Biochemie, 3: Der Mineralstoffwechsel. 1931. — *A. Krogh:* Anatomie u. Physiol. d. Kapillaren, Springer 1929. — *Landsberger:* Kl. W., 1924, S. 1360. — *E. Lehmann:* J. of Biol. Chem., 1921, 48, 293. — *Leicher:* Deutsches Arch. kl. Med., 1922, 85, 141. — *Leva:* Z. klin. Med., 1916, 82, 10. — *Magnus:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1900, 44, 81. — *Mansfeld:* Arch. f. ges. Physiol., 1913, 152, 523. — *Maxim* und *Vasiliu:* Bioch. Z., 1928, 197, 237. — *Meyer-Bisch:* Erg. inn. Med., 32, 267. — *P. Morawitz:* Beitr. z. chem. Phys. u. Path., 1906/07, 153. — *Mozai* und *Akiya:* Proc. the imp. acad. *3*, 106, 1927. — *Nitzescu* und *Runceanu:* C. r. soc. biol., 1927, 97, 1109. — *Nonnenbruch:* M. m. W., 1925, H. 47. — *P. Spiro:* Z. klin. Med., 1928, Nr. 58. — *H. Reichel* und *K. Spiro:* Handbuch d. norm. u. path. Physiologie, Bd. I. — *Veil:* Ergebn. inn. Med., 15. — *Votocek:* Chem. Ztg., 1918, 64, 257. — *De Waard:* Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1918, 2, 992. — *Wengraf:* Arch. exp. Path. u. Pharm., 1909, 61, 97.